

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

17 April 2000 (17.04.00)

International application No.

PCT/DE99/01652

Applicant's or agent's file reference

FDS-testost

International filing date (day/month/year)

07 June 1999 (07.06.99)

Priority date (day/month/year)

09 June 1998 (09.06.98)

Applicant

HÜBLER, Doris et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

15 December 1999 (15.12.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Diana Nissen

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



16  
7

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 26 SEP 2000

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>FDS-testost</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE99/01652</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>07/06/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>09/06/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>H04N5/00</b>		
Anmelder <b>JENAPHARM GMBH &amp; CO. KG et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>15/12/1999</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>22.09.2000</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Peris Antoli, B</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8476  



**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-12                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-12                      ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,        Seiten:
- ☐ Ansprüche,            Nr.:
- ☐ Zeichnungen,        Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-3 (teilweise), 5-11, 12(teilweise); 1-3, 4, 12(gewerbliche Anwendbarkeit).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-3, 4, 12(gewerbliche Anwendbarkeit); 5-6, 8, 11 (siehe Beiblatt) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**



- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-3 (teilweise), 7, 9, 10, 12 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

---

#### **IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
  - ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☒ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
  - ☐ erfüllt ist
  - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:  
**siehe Beiblatt**
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
  - ☐ alle Teile.
  - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-3 (teilweise), 4, 12 (teilweise) beziehen.





# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01652

## V. Begründet Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-3,4,12
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-3, 4, 12
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-3, 4, 12 (siehe Beiblatt)
	Nein: Ansprüche	

### 2. Unterlagen und Erklärungen

**siehe Beiblatt**

## VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

### 1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

### 2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**



1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Tammela T.: DRUGS AND AGING, (1997) 10/5 (349-366)  
D2: Okada K. et al.: UROLOGICAL RESEARCH, (1988) 16 (2) 67-72  
D3: Habenicht U.F. et al.: PROSTATE, (1989) 14 (4) 309-22  
D4: Habenicht U.F. et al.: PROSTATE, (1987) 11 (2) 133-43  
D5: Muranoshi M. et al.: ENDOCRINE JOURNAL, (1993) 40/4 (479-488)

#### **Zu Punkt IV**

#### **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

2. Die internationale vorläufige Prüfung beauftragte Behörde schließt sich dem von der internationalen Recherchebehörde wegen mangelnder Einheitlichkeit vorgebrachten Einwand an (Art. 34(3), Regel 68(1) PCT), und ist der Meinung, daß die vorliegende Anmeldung, die folgenden verschiedenen Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen beansprucht, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbundenen sind:
- (1) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine Gestagenkomponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. **[Ansprüche 1-3 (teilweise), 4, 12 (teilweise)]**.
  - (2) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine Antigestagenkomponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. **[Ansprüche 1-3 (teilweise), 5, 12 (teilweise)]**.
  - (3) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine Antigestrogenkomponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. **[Ansprüche 1-3 (teilweise), 6, 8, 12 (teilweise)]**.



- 
- (4) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine GnRH-Analoga-Komponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. [Ansprüche 1-3 (teilweise), 7, 12 (teilweise)].
- (5) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. [Ansprüche 1-3 (teilweise), 9, 12 (teilweise)].
- 
- (6) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine  $\alpha$ -Adrenorezeptorblocker-Komponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. [Ansprüche 1-3 (teilweise), 10, 12 (teilweise)].
- (7) Verwendung von Kombinationpräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches **Androgen und eine Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente**, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms. [Ansprüche 1-3 (teilweise), 11, 12 (teilweise)].
3. Die Begründung für den obengenannten Einwand ist folgende:
- 3.1 Die allgemeine Idee, die die vorgenannten Gruppen von Erfindungen miteinander verbindet, kann in der "**Verwendung eines Androgens in Kombination mit einem anderen Wirkstoff zur Behandlung eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer BPH bzw. eines Prostatakarzinoms**" angesehen werden.
- Diese Verwendung basiert lediglich auf die ungerechtfertigte Übertragung der in



den experimentellen Beispielen der Anmeldung gezeigte Wirkung von Gestagenen auf andere Gruppen von Wirkstoffen - nämlich auf Antigestagene, Antiestrogene, GnRH-Analoga, Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, und  $\alpha$ -Adrenorezeptor-blocker - .

[In den experimentellen Beispielen der Anmeldung wird lediglich gezeigt, daß Gestagene in einer Dosis-abhängigen Weise das androgen-induzierte Prostatawachstum in kastrierten Tieren vermindern und sogar vermeiden können].

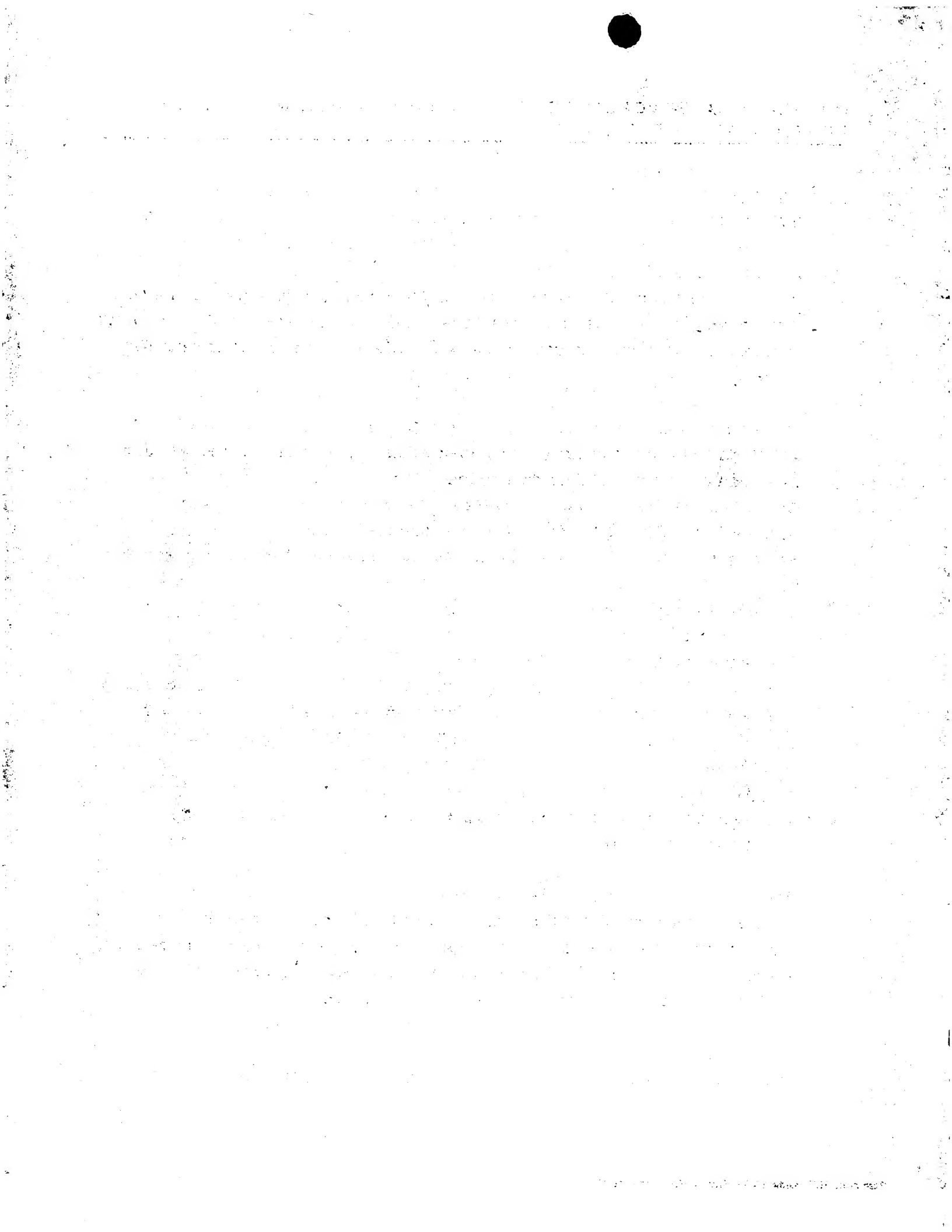
- 3.2 Es ist bereits bekannt (siehe z.B. **D1**: Seite 35, Punkt 4.1.2 bis Seite 356, Punkt 4.1.5), daß BPH mit Wirkstoffen behandelt werden kann, welche die Produktion bzw. die Wirkung von Androgene hemmen; nämlich mit LHRH-Agonisten, Antiandrogene, Gestagene oder 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer. Es ist ebenfalls bekannt (siehe D2 bis D5 unten), daß das durch Androgen induzierte Prostatawachstum in kastrierten Tieren mit solchen Wirkstoffen gehemmt werden kann.

**D2** (siehe z.B. Tabelle 1) zeigt die Verminderung von Androgen-induzierten Prostatawachstum in kastrierten Tieren bei der Verwendung von Antiandrogenen.

**D3** (siehe z.B. Abb. 1) oder **D4** (siehe z.B. Abb. 1) offenbaren die Hemmung vom androgen-induziert Prostatawachstum in kastrierten Tieren bei der Verwendung eines Antiandrogens allein oder in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

**D5** (siehe z.B. Abb. 1) zeigt die Wirkung zweier verschiedener Antiandrogenen gegen das Androgen-induzierte Prostatawachstum in kastrierten Tieren.

- 3.3 Angesichts der vorgenannte Kenntnisse, ist es ersichtlich, daß die Idee, welche die o.g. Erfindungen (1) bis (7) miteinander verbindet (nämlich daß **die Kombination eines Androgens mit einem anderen Wirkstoff nicht unbedingt zur Entstehung einer BPH bzw. eines Prostatakarzinoms führt**) weder neu noch erfinderisch ist. Die erforderliche Einheitlichkeit ist daher nicht gegeben.





**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

4. Von den o.g. Erfindungen sind die Erfindungen (4), (5) und (6) nicht recherchiert worden. Für den Gegenstand dieser Erfindungen kann daher kein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt werden.
5. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren, hat der Anmelder um Erstellung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts über die in den Ansprüchen zuerst genannte Erfindung erstellt, nämlich Erfindung Nr. (1).
- 5.1 Für den Gegenstand der restlichen Erfindungen (d.h. der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-3 (teilweise), 5, 6, 8, 11 und 12 (teilweise)) wird daher kein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit erstellt.
6. Die Ansprüche 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

7. Im Hinblick auf den im Recherchenbericht zitierten Stand der Technik ist der Gegenstand der Ansprüche 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) als neu anzusehen, weil **die Verwendung eines Kombinationpräparates, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Gestagenkomponente, zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostatakarzinoms** von keinem der



zitierten Dokumente offenbart wird.

- 7.1 Die Ansprüche 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) erfüllen somit die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT.
8. Die Ansprüche 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) erfüllen auch die Erfordernisse des Art. 33(2) PCT, weil ihr Gegenstand auf eine erfinderische Tätigkeit beruht (siehe unten).
- 8.1 Wie in der vorliegenden Anmeldung ausgeführt (siehe Seite 2, Zeile 29 bis Seite 3, Zeile 16), war aus der Fachliteratur bekannt, daß eine Androgensubstitution bei Männern auch im Alter das physische und psychische Wohlbefinden verbessert. Jedoch wurde die Androgensubstitution bei älteren Männern mit erniedrigtem Serum-Testosteron-Spiegel kontrovers diskutiert und das erhöhte Risiko von Erkrankungen der Prostata durch Überstimulierung in den Vordergrund gestellt.
- 8.2 Aufgabe der vorliegenden Anmeldung war es, ein Mittel auf Basis von Androgen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann zur Verfügung zu stellen, welches gleichzeitig Schutz gegen die durch Androgentherapie hervorgerufene Entstehung sowohl der BPH als auch des Prostatakarzinoms gewährleistet.
- 8.3 Wie in den Ansprüchen 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) vorgeschlagen und durch die experimentellen Beispielen der Anmeldung gestützt, wird diese Aufgabe bei der Anwendung eines Kombinationpräparates gelöst, welches ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Gestagenkomponente enthält.
- 8.4 Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, lehrt (siehe: Seite 355, Punkt 4.1 bis Punkt 4.1.5), daß eine Reihe von Wirkstoffen mit androgen-hemmender Wirkung, u.a. Gestagene, zur Behandlung von bereits vorhandener BPH eingesetzt werden können.  
Diese Art von Behandlungen führen jedoch zu Androgenmangel (bzw. Estrogenmangel) mit allen Folgeerscheinungen.
- 8.5 Angesichts der Lehre aus D1, war es für den Fachmann daher nicht naheliegend,



daß die Kombination eines natürlichen oder synthetischen Androgens mit einer Gestagenkomponente die gestellte Aufgabe lösen würde.

9. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-3 (teilweise), 4 und 12 (teilweise) gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen ~~medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur~~ Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**Zu Punkt VI**

**Bestimmte angeführte Unterlagen**

9. WO-A-99 46279 (Priorität: 11.03.98 und 07.08.98; Anmeldetag: 10.03.99; Veröffentlichungstag: 16.09.99).



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10

09/719221  
16C3  
Translation

Applicant's or agent's file reference FDS-testost	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/01652	International filing date (day/month/year) 07 June 1999 (07.06.99)	Priority date (day/month/year) 09 June 1998 (09.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC H04N 5/00		
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 December 1999 (15.12.99)	Date of completion of this report 22 September 2000 (09.22.99)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED  
MAR 23 2001  
TECH CENTER 1600-12900





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01652

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☒ the description. pages 1-12 . as originally filed.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

☒ the claims. Nos. 1-12 . as originally filed.

Nos. \_\_\_\_\_ . as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_ . as originally filed.

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description. pages \_\_\_\_\_

☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01652

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-3(part), 5-11, 12(part); 1-3, 4, 12(industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-3, 4, 12(industrial applicability); 5-6, 8, 11(see separate sheet) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**See separated sheet**

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-3(part), 7, 9, 10, 12(part)



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01652

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

**See separated sheet**

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-3(part), 4, 12(part)



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/01652

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO-A-99 46279	16 September 1999 (16.09.1999)	10 March 1999 (10.03.1999)	11 March 1998 (11.03.1998) 07 August 1998 (07.08.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>





**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. Of the inventions mentioned in Box IV, inventions (4), (5) and (6) have not been investigated. Consequently, it is not possible to establish an expert opinion as regards the novelty, inventive step and industrial applicability of the subject matter of those inventions.
2. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has requested that the international preliminary examination report be established on the basis of the first invention indicated in the claims, namely invention No. (1).
  - 2.1. Consequently, as regards the subject matter of the other inventions (i.e. the subject matter of the present Claims 1-3 (in part), 5, 6, 8, 11 and 12 (in part)), an expert opinion with respect to novelty, inventive step and industrial applicability has not been established.
3. Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part) relate to subject matter which, in the view of the Searching Authority, comes under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, an expert opinion regarding the industrial applicability of the subject matter of those claims has not been established (PCT Article 34(4)(a)(i)).



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

1. The International Preliminary Examining Authority has raised the same objection as regards lack of unity of invention as the International Searching Authority (PCT Article 34(3), PCT Rule 68.1) and is of the view that the present application claims the following different inventions or groups of inventions that are not linked by a single general inventive concept:

- (1) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and a gestagen constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 4, 12 (in part)**].
- (2) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and an antigestagen constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 5, 12 (in part)**].
- (3) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and an antiestrogen constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 6, 8, 12**



## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3.

(in part)] .

- (4) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and a GnRH-analog constituent** to compensate for a testosterone constituent and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 7, 12 (in part)**].
- (5) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and a testosterone-5 $\alpha$ -reductase inhibitor constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 9, 12 (in part)**].
- (6) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and an  $\alpha$ -adrenoreceptor blocker constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer [**Claims 1-3 (in part), 10, 12 (in part)**].
- (7) Use of combination preparations containing a natural or synthetic **androgen and a phosphodiesterase inhibitor constituent** to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3.

prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer  
[**Claims 1-3 (in part), 11, 12 (in part)**].

2. The reason for the aforementioned objection is as follows:

2.1. The general concept that links the aforementioned groups of inventions can be seen as that of the  
**"use of an androgen in combination with another active agent to treat a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of BPH or prostatic cancer"**.

This use is based purely on the unjustifiable transfer of the effect shown in the experimental examples of the application, i.e. that of gestagens on other groups of active agents such as antigestagens, antiestrogens, GnRH analogs, testosterone-5 $\alpha$ -reductase inhibitors and  $\alpha$ -adrenoreceptor blockers.

[The experimental examples in the application merely show that doses of gestagens can reduce and even prevent androgen-induced prostatic growth in castrated animals].

2.2. It is already known (see, for example, **D1**: page 35, point 4.1.2 to page 356, point 4.1.5) that BPH can be treated using active agents such as LHRH agonists, antiandrogens, gestagens or 5 $\alpha$ -reductase inhibitors to inhibit the production and effect of androgens. It is also known (see D2 to D5 below) that androgen-induced prostatic growth in castrated





**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3.

animals can be inhibited by using active agents of this type.

**D2** (see, for example, Table 1) shows the reduction in androgen-induced prostatic growth in castrated animals when using antiandrogens.

**D3** (see, for example, Figure 1) or **D4** (see, for example, Figure 1) discloses the inhibition of

androgen-induced prostatic growth in castrated animals when using an antiandrogen either alone or in combination with an aromatase inhibitor.

**D5** (see, for example, Figure 1) shows the action of two different antiandrogens against androgen-induced prostatic growth in castrated animals.

- 2.3. In view of the aforementioned findings, it is obvious that the concept linking the aforementioned inventions (1) to (7) (namely that **the combination of an androgen with another active agent does not necessarily lead to the development of BPH or prostatic cancer**) is neither novel nor inventive. Consequently, the requisite unity of invention is not established.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01652

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3, 4, 12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-3, 4, 12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3, 4, 12 (see supplemental sheet)	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. ~~Reference is made to the following documents:~~

D1: Tammela T.: DRUGS AND AGEING, (1997) 10/5 (349-366)

D2: Okada K. et al.: UROLOGICAL RESEARCH, (1998) 16(2) 67-72

D3: Habenicht U.F. et al.: PROSTATE, (1989) 14(4) 309-22

D4: Habenicht U.F. et al.: PROSTATE, (1987) 11(2) 133-43

D5: Muranoshi M. et al.: ENDOCRINE JOURNAL, (1993) 40/4 (479-488)

2. The subject matter of Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part) is considered to be novel in view of the prior art cited in the search report, since none of the citations discloses **the use of a combination preparation containing a natural or synthetic androgen and a gestagen constituent to compensate for a testosterone deficiency and at the same time prevent the development of benign prostatic hyperplasy (BPH) or prostatic cancer.**

2.1. Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part)



therefore meet the requirements of PCT Article 33(2).

3. Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part) also meet the requirements of PCT Article 33(2) since the subject matter of those claims involves an inventive step (see below).

- 3.1. As the applicants have stated in the present application (see page 2, line 29 to page 3, line 16), it was known from the specialist literature ~~that androgen substitution improves the physical and psychological well-being of men, even when elderly.~~ However, there was a controversial discussion as to whether androgen substitution should be carried out on older men with reduced serum-testosterone levels, and special emphasis was placed on the increased risk of prostate disorders as a result of overstimulation.

- 3.2. The problem addressed by the present application was to provide an androgen-based agent that compensates for an absolute and relative testosterone deficiency in men and at the same time offers protection from the androgen therapy-induced development of BPH and prostatic cancer.

- 3.3. As has been suggested in Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part) as well as supported by the experimental examples in the application, this problem is solved by using a combination preparation containing a natural or synthetic androgen and a gestagen constituent.

- 3.4. Document D1 is considered to be the closest prior



art and teaches (see page 355, point 4.1 to point 4.1.5) that a series of active agents with an androgen-inhibiting effect, *inter alia* gestagens, can be used to treat BPH that is already present. However, this type of treatment results in an androgen deficiency (and estrogen deficiency) and all its consequences.

- 3.5. In view of the teaching of D1, it was therefore not obvious to a person skilled in the art that the combination of a natural or synthetic androgen with ~~a gestagen constituent would solve the stated~~ problem.

4. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing whether the subjects of the present Claims 1-3 (in part) and 4 and 12 (in part) are industrially applicable. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for instance, does not recognise as industrially applicable the subject matter of claims relating to the medical use of a compound; however, claims are allowed which relate to the first medical use of a known compound or the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical use.





**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/DE 99/01652

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 99/01652

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/565 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E <sub>1</sub>	WO 99 46279 A (ENDORECHERCHE INC) 16 September 1999 (1999-09-16) claims 34,114-132,169-182	1-6,11, 12
X	WO 91 00095 A (COHEN MICHAEL) 10 January 1991 (1991-01-10) abstract; claims 39,41,43	1-4,12
X	OKADA K ET AL: "Study of the effect of an anti-androgen (oxendolone) on experimentally induced canine prostatic hyperplasia. I. Morphological analysis." UROLOGICAL RESEARCH, (1988) 16 (2) 67-72., XP000874665 see discussion abstract; figure 2	1-4,12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2000

Date of mailing of the international search report

31.05.00

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 99/01652

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HABENICHT U F ET AL: "Selective inhibition of androstenedione -induced prostate growth in intact beagle dogs by a combined treatment with the antiandrogen cyproterone acetate and the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (1-methyl-ADD)." PROSTATE, (1989) 14 (4) 309-22., XP000874661 page 310, claim 5; figures 1, 2	1-4,12
X	HABENICHT U F ET AL: "Synergic inhibitory effects of the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1, 4-diene-3, 17-dione and the antiandrogen cyproterone acetate on androstenedione -induced hyperplastic effects in the prostates of castrated dogs." PROSTATE, (1987) 11 (2) 133-43., XP000874660 abstract page 136, claim 3	1-4,12
X	MURAKOSHI M. ET AL: "Inhibition of steroid-induced prostatic hyperplasia in rats by treatment with anti-androgen (TZP-4238)." ENDOCRINE JOURNAL, (1993) 40/4 (479-488)., XP000874644 abstract see discussion page 486, column 2, claim 3	1-4,12
Y	TAMMELA T.: "Benign prostatic hyperplasia. Practical treatment guidelines." DRUGS AND AGING, (1997) 10/5 (349-366)., XP000874648 pages 355-359	1-4,12
Y	EP 0 747 054 A (LILLY CO ELI) 11. Dezember 1996 (1996-12-11) see example asbtract	1-3,6,12
Y	US 4 310 523 A (NEUMANN FRIEDMUND) 12 January 1982 (12.01.82) claims 1, 14, 15	4,6
	-/-	

PCT/DE 99/01652

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 27610 A (SCHERING AG ;MICHNA HORST (DE); SCHNEIDER MARTIN (DE)) 8 December 1994 (1994-12-08) claims 3,13-16; examples 3,4 page 7 page 9 -----	1-6,11, 12
X	US 4 598 072 A (SCHWEIKERT HANS-UDO ET AL) 1 July 1986 (1986-07-01) claims 45-47; example 4 ----	1-4,12
X	WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24 January 1991 (1991-01-24) abstract page 33, paragraph 2; claims 10,13,20,28,32,33,40,41,48,55,58,111 -----	1-6,11, 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.

PCT/DE 99/01652

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-4, 12**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see supplemental sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
**1-6, 11, 12**
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1-4, 12

Relevant Patent Claims Nos. 1-4, 12 relate to an excessively large number of possible products of which only a small proportion can be supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be regarded as being disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought.

The patent claims relate to a product which is characterized by a desired peculiarity or quality, namely androgens. The patent claims thus comprise all products exhibiting this peculiarity or quality, whereas only a limited number of such products are supported by the description as per the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the product in terms of the outcome. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely to the products which are specifically cited in the claims and in the examples while adequately taking into account the conception underlying the invention.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

The International Searching Authority has found that this international application contains multiple inventions, as follows:

1. Claim No. 4 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and a gestagen constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

2. Claim No. 5 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and an antigestagen constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

3. Claim No. 6 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and an antiestrogen constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

4. Claim No. 7 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and a GnRH analog constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

5. Claim No. 9 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and a testosterone-5 $\alpha$ -reductase inhibitor constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

6. Claim No. 10 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and an  $\alpha$ -adrenoreceptor blocker constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.

7. Claim No. 11 and Claims Nos. 1-3, 12 (in part)

Use of combination preparations containing a natural or synthetic androgen and a phosphodiesterase inhibitor constituent in order to prevent prostatic hyperplasy (BPH), prostatic cancer or testosterone deficiency.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/01652

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9946279 A	16-09-1999	AU 2707999 A WO 0007576 A	27-09-1999 17-02-2000
WO 9100095 A	10-01-1991	AT 137970 T AU 639467 B AU 5968390 A CA 2059138 A CN 1048327 A DD 297327 A DD 299619 A DE 69027028 D DE 69027028 T EG 19390 A EP 0479867 A GR 90100489 A,B IL 94869 A IN 171596 A JP 7507037 T NZ 234210 A PT 94493 A ZA 9005020 A	15-06-1996 29-07-1993 17-01-1991 28-12-1990 09-01-1991 09-01-1992 30-04-1992 20-06-1996 26-09-1996 31-01-1995 15-04-1992 15-11-1991 07-10-1994 21-11-1992 03-08-1995 26-10-1994 08-02-1991 24-04-1991
EP 0747054 A	11-12-1996	US 5599822 A AU 696209 B AU 6043096 A BR 9608389 A CA 2223055 A CN 1192145 A CZ 9703829 A HU 9900849 A JP 11507051 T NO 975581 A PL 323935 A WO 9639138 A	04-02-1997 03-09-1998 24-12-1996 04-05-1999 12-12-1996 02-09-1998 16-09-1998 28-09-1999 22-06-1999 03-12-1997 27-04-1998 12-12-1996
US 4310523 A	12-01-1982	DE 2817157 A AU 528179 B AU 4560479 A BE 875634 A CA 1134271 A CH 641679 A GB 2018591 A,B IT 1119733 B JP 1005007 B JP 1520155 C JP 55013261 A LU 81153 A NL 7901961 A SE 441977 B SE 7903240 A ZA 7901797 A	25-10-1979 21-04-1983 25-10-1979 17-10-1979 26-10-1982 15-03-1984 24-10-1979 10-03-1986 27-01-1989 29-09-1989 30-01-1980 19-06-1979 19-10-1979 25-11-1985 18-10-1979 26-11-1980
WO 9427610 A	08-12-1994	DE 4318371 A AU 6998494 A CA 2163878 A EP 0701445 A	01-12-1994 20-12-1994 08-12-1994 20-03-1996
US 4598072 A	01-07-1986	DE 3121152 A	09-12-1982

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/01652

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4598072 A		AU 563785 B	23-07-1987
		AU 8407582 A	25-11-1982
		BE 890522 A	29-03-1982
		CA 1186998 A	14-05-1985
		CH 648211 A	15-03-1985
		DK 354881 A	23-11-1982
		FR 2506158 A	26-11-1982
		GB 2102287 A, B	02-02-1983
		IE 53394 B	09-11-1988
		IT 1139175 B	24-09-1986
		JP 1050207 B	27-10-1989
		JP 57193412 A	27-11-1982
		LU 83545 A	01-12-1981
		NL 8103875 A	16-12-1982
		SE 463074 B	08-10-1990
		SE 8104624 A	23-11-1982
		ZA 8203501 A	30-03-1983
WO 9100731 A	24-01-1991	AT 177949 T	15-04-1999
		AU 5217493 A	10-02-1994
		AU 643445 B	18-11-1993
		CA 2062973 A	08-01-1991
		DE 69033020 D	29-04-1999
		DE 69033020 T	05-08-1999
		EP 0480950 A	22-04-1992
		EP 0857487 A	12-08-1998
		EP 0943328 A	22-09-1999
		ES 2133270 T	16-09-1999
		IL 94990 A	10-01-1997
		JP 4506798 T	26-11-1992
		NZ 234414 A	28-05-1999
		US 5595985 A	21-01-1997
		US 5817649 A	06-10-1998
		ZA 9005312 A	26-02-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 99/01652

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K31/565 A61K31/57

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 99 46279 A (ENDORECHERCHE INC) 16. September 1999 (1999-09-16) Ansprüche 34, 114-132, 169-182	1-6, 11, 12
X	WO 91 00095 A (COHEN MICHAEL) 10. Januar 1991 (1991-01-10) Zusammenfassung; Ansprüche 39, 41, 43	1-4, 12
X	OKADA K ET AL: "Study of the effect of an anti-androgen (oxendolone) on experimentally induced canine prostatic hyperplasia. I. Morphological analysis." UROLOGICAL RESEARCH, (1988) 16 (2) 67-72., XP000874665 siehe Diskussion Zusammenfassung; Abbildung 2	1-4, 12
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31.05.00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 99/01652

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HABENICHT U F ET AL: "Selective inhibition of androstenedione -induced prostate growth in intact beagle dogs by a combined treatment with the antiandrogen cyproterone acetate and the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (1-methyl-ADD)." PROSTATE, (1989) 14 (4) 309-22., XP000874661 Seite 310, Absatz 5; Abbildungen 1,2 ---	1-4,12
X	HABENICHT U F ET AL: "Synergic inhibitory effects of the aromatase inhibitor 1-methyl-androsta-1, 4-diene-3, 17-dione and the antiandrogen cyproterone acetate on androstenedione -induced hyperplastic effects in the prostates of castrated dogs." PROSTATE, (1987) 11 (2) 133-43., XP000874660 Zusammenfassung Seite 136, Absatz 3 ---	1-4,12
X	MURAKOSHI M. ET AL: "Inhibition of steroid-induced prostatic hyperplasia in rats by treatment with anti-androgen (TZP-4238)." ENDOCRINE JOURNAL, (1993) 40/4 (479-488)., XP000874644 Zusammenfassung siehe Diskussion Seite 486, Spalte 2, Absatz 3 ---	1-4,12
Y	TAMMELA T.: "Benign prostatic hyperplasia. Practical treatment guidelines." DRUGS AND AGING, (1997) 10/5 (349-366)., XP000874648 Seite 355-359 ---	1-4,12
Y	EP 0 747 054 A (LILLY CO ELI) 11. Dezember 1996 (1996-12-11) siehe Beispiele Zusammenfassung ---	1-3,6,12
Y	US 4 310 523 A (NEUMANN FRIEDMUND) 12. Januar 1982 (1982-01-12) Ansprüche 1,14,15 ---	4,6
	---	
	-/--	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. tionales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01652

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 27610 A (SCHERING AG ;MICHNA HORST (DE); SCHNEIDER MARTIN (DE)) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) Ansprüche 3,13-16; Beispiele 3,4 Seite 7 Seite 9	1-6,11, 12
X	US 4 598 072 A (SCHWEIKERT HANS-UDO ET AL) 1. Juli 1986 (1986-07-01) Ansprüche 45-47; Beispiel 4	1-4,12
X	WO 91 00731 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Zusammenfassung Seite 33, Absatz 2; Ansprüche 10,13,20,28,32,33,40,41,48,55,58,111	1-6,11, 12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 99/01652

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-4, 12  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.  
1-6, 11, 12
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/01652

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld 1.2

Ansprüche Nr.: 1-4, 12

Die geltenden Patentansprüche 1-4, 12 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Produkte von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Die Patentansprüche beziehen sich auf ein Produkt jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich Androgene. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Produkte die spezifisch in den Ansprüchen und in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, unter angemessener Berücksichtigung des der Erfindung zugrundeliegenden Gedankens.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/01652

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 4 und teilweise 1-3, 12.

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Gestagenkomponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits

2. Ansprüche: 5 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Antigestagenkomponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits

3. Ansprüche: 6 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Antiestrogenkomponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits

4. Ansprüche: 7 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine GnRH-Analoga-Komponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits

5. Ansprüche: 9 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits

6. Ansprüche: 10 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine  $\alpha$ -Adrenorezeptorblocker-Komponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/01652

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

7. Ansprüche: 11 und teilweise 1-3,12

Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend ein natürliches oder synthetisches Androgen und eine Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente in Prophylaxe der Prostatahyperplasie (BPH), Prostata-Karzinoms oder Testosteron-Defizits.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 99/01652

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9946279 A	16-09-1999	AU 2707999 A WO 0007576 A	27-09-1999 17-02-2000
WO 9100095 A	10-01-1991	AT 137970 T AU 639467 B AU 5968390 A CA 2059138 A CN 1048327 A DD 297327 A DD 299619 A DE 69027028 D DE 69027028 T EG 19390 A EP 0479867 A GR 90100489 A, B IL 94869 A IN 171596 A JP 7507037 T NZ 234210 A PT 94493 A ZA 9005020 A	15-06-1996 29-07-1993 17-01-1991 28-12-1990 09-01-1991 09-01-1992 30-04-1992 20-06-1996 26-09-1996 31-01-1995 15-04-1992 15-11-1991 07-10-1994 21-11-1992 03-08-1995 26-10-1994 08-02-1991 24-04-1991
EP 0747054 A	11-12-1996	US 5599822 A AU 696209 B AU 6043096 A BR 9608389 A CA 2223055 A CN 1192145 A CZ 9703829 A HU 9900849 A JP 11507051 T NO 975581 A PL 323935 A WO 9639138 A	04-02-1997 03-09-1998 24-12-1996 04-05-1999 12-12-1996 02-09-1998 16-09-1998 28-09-1999 22-06-1999 03-12-1997 27-04-1998 12-12-1996
US 4310523 A	12-01-1982	DE 2817157 A AU 528179 B AU 4560479 A BE 875634 A CA 1134271 A CH 641679 A GB 2018591 A, B IT 1119733 B JP 1005007 B JP 1520155 C JP 55013261 A LU 81153 A NL 7901961 A SE 441977 B SE 7903240 A ZA 7901797 A	25-10-1979 21-04-1983 25-10-1979 17-10-1979 26-10-1982 15-03-1984 24-10-1979 10-03-1986 27-01-1989 29-09-1989 30-01-1980 19-06-1979 19-10-1979 25-11-1985 18-10-1979 26-11-1980
WO 9427610 A	08-12-1994	DE 4318371 A AU 6998494 A CA 2163878 A EP 0701445 A	01-12-1994 20-12-1994 08-12-1994 20-03-1996
US 4598072 A	01-07-1986	DE 3121152 A	09-12-1982

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 99/01652

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4598072 A		AU 563785 B	23-07-1987
		AU 8407582 A	25-11-1982
		BE 890522 A	29-03-1982
		CA 1186998 A	14-05-1985
		CH 648211 A	15-03-1985
		DK 354881 A	23-11-1982
		FR 2506158 A	26-11-1982
		GB 2102287 A, B	02-02-1983
		IE 53394 B	09-11-1988
		IT 1139175 B	24-09-1986
		JP 1050207 B	27-10-1989
		JP 57193412 A	27-11-1982
		LU 83545 A	01-12-1981
		NL 8103875 A	16-12-1982
		SE 463074 B	08-10-1990
		SE 8104624 A	23-11-1982
		ZA 8203501 A	30-03-1983
WO 9100731 A	24-01-1991	AT 177949 T	15-04-1999
		AU 5217493 A	10-02-1994
		AU 643445 B	18-11-1993
		CA 2062973 A	08-01-1991
		DE 69033020 D	29-04-1999
		DE 69033020 T	05-08-1999
		EP 0480950 A	22-04-1992
		EP 0857487 A	12-08-1998
		EP 0943328 A	22-09-1999
		ES 2133270 T	16-09-1999
		IL 94990 A	10-01-1997
		JP 4506798 T	26-11-1992
		NZ 234414 A	28-05-1999
		US 5595985 A	21-01-1997
		US 5817649 A	06-10-1998
		ZA 9005312 A	26-02-1992



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>H04N 5/00</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/65228</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Dezember 1999 (16.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01652		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juni 1999 (07.06.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 25 591.8      9. Juni 1998 (09.06.98)      DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).		Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÜBLER, Doris [DE/DE]; Nr. 12, D-07407 Schmiedeh (DE); OETTEL, Michael [DE/DE]; Beethovenstrasse 30, D-07743 Jena (DE). SOBEK, Lothar [DE/DE]; Blochmannstrasse 6, D-07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer Allee 12b, D-14195 Berlin (DE). AL-MUDHAFFAR, Abdul-Abbas [DE/DE]; S.-Allende-Platz 15, D-07747 Jena (DE).			
(74) Anwalt: LEYBACH, Holger, Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE).			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS FOR COMPENSATING FOR A TESTOSTERONE DEFICIENCY IN MEN WHILE SIMULTANEOUSLY PROTECTING THE PROSTATE			
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE KOMBINATIONEN ZUM AUSGLEICH EINES TESTOSTERON-DEFIZITS BEIM MANN MIT GLEICHZEITIGEM SCHUTZ DER PROSTATA			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to pharmaceutical combinations for compensating for an absolute and relative testosterone deficiency in men while simultaneously preventing the development of benign prostatic hypertrophy (BPH) or of prostatic cancer. The inventive combinations contain a natural or synthetic androgen combined with a gestagen, an antigestagen, an antiestrogen, a GnRH analog, a testosterone-5<math>\alpha</math>-reductase inhibitor, an <math>\alpha</math>-adrenergic blocking agent or a phosphodiesterase inhibitor. Compared to the inventive combinations, each active ingredient cannot carry out the desired objective alone.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostata-Karzinoms. Die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten ein natürliches oder synthetisches Androgen in Kombination mit einem Gestagen, einem Antigestagen, einem Antiestrogen, einem GnRH-Analogon, einem Testosteron-5<math>\alpha</math>-Reduktase-Hemmer, einem <math>\alpha</math>-Andrenorezeptorblocker oder einem Phosphodiesterase-Hemmer. Im Vergleich zu den erfindungsgemäßen Kombinationen kann jeder Wirkstoff alleine das gewünschte Ziel nicht verwirklichen.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## **Pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitigem Schutz d r Prostata**

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich  
5 eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit  
gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostata-  
hyperplasie (BPH) bzw. des Prostata-Karzinoms , enthaltend ein na-  
türliches oder synthetisches Androgen in Kombination mit einem  
Gestagen, einem Antigestagen, einem Antiestrogen, einem GnRH-  
10 Analoga, einem Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, einem  $\alpha$ -  
Andrenorezeptorblocker oder einem Phosphodiesterase-Hemmer.

---

Verschiedene endokrine Funktionen verändern sich im Verlauf des Al-  
terungsprozesses.

15 Der normale Alterungsprozeß beim Mann geht einher mit einer Abnah-  
me der Hodenfunktion, insbesondere mit einer Abnahme der Serum-  
Testosteron-Spiegel.

Die Serum-Testosteron-Sekretion ist für die sekundären Geschlechts-  
merkmale, Libido und Potenz verantwortlich und hat auch einen Ein-  
20 fluß auf die Stimmungslage und intellektuelle Fähigkeiten, auf die  
Erythropoese, den Knochenstoffwechsel, den Proteinanabolismus und  
die Muskelmasse, die Fettverteilung sowie bestimmte ZNS-Funktionen.  
Bei Absinken des Serum-Testosteron-Spiegels können klinisch eine  
Abnahme der Libido und der Potenz sowie Müdigkeit, Verminderung  
25 der Muskelmasse, Osteoporose, Hitzewallungen, Schweißausbrüche  
und leichte Anämie auftreten.

Allerdings werden Androgenen für die Entstehung und Manifestation  
sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch des Prostata-  
karzinoms eine wesentliche Rolle zugeschrieben.

30 Im höheren Lebensalter treten Erkrankungen der Prostata gehäuft auf.  
Bei 50 % der Männer über 50 Jahre kommt es zu einem gutartigen  
Wachstum der Prostata (BPH).

Hypogonadale Männer oder Kastraten entwickeln nie eine BPH.

Geller, J.: Androgen inhibition and BPH. In: Bhasin et al.  
35 (Hrsg.): Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens  
John Wiley, New York (1996).

Allerdings bestehen bei Männern mit und ohne BPH keine Unterschiede der Androgenkonzentrationen im Serum [Lee, C., Prostate 6 Supple, 52-56 (1996); Levine, A.C. Trends Endocrinol. Metab. 6, 128-132 (1995); Serio, M. and Fiorelli, G. Mol.Cell.Endocrinol.78,, C77-C81 (1991), Cunningham, G.R.: Overview of androgens on the normal and abnormal prostate. In: Bhasin et al. (Hrsg.): Pharmacology, biology, and clinical applications of androgens. John Wiley, New York (1996)], so daß offensichtlich der zelluläre Metabolismus von Testosteron zu 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol in der Prostata zusammen mit lokalen Wachstumsfaktoren für die Entstehung sowohl der benignen Prostatahyperplasie (BPH) als auch des Prostatakarzinoms von entscheidender Bedeutung ist.

Nachweislich treten sowohl bei Männern über 50 als auch bei jüngeren Männern mit verschiedenen chronischen Krankheiten und Dauerstreß alle aufgezeigten klinischen Symptome schon gehäuft bei Serum-Testosteron-Spiegeln an der unteren Normgrenze von 12,0 bis 15 nmol/l auf.

Aus der Literatur bzw. Patentliteratur ist bekannt, androgen-abhängige systemische Erkrankungen, wie beispielsweise die BHP und das Prostatakarzinom mit Antiandrogenen alleine - W94/26767 A1- oder in Kombination mit Testolacton als Aromatase-Hemmer - DE 3121152 A1 -, mit Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer alleine - EP 0 547 691 A1; WO 95/13077 A1 - oder in Kombination mit Antiestrogenen und/oder Aromatase-Hemmern WO 91/00731 A1 zu behandeln.

Eine Testosteron-Replacement-Therapie ohne Gefahr für die Prostata ist nicht aufgezeigt.

In der Fachliteratur wird aufgezeigt daß eine Androgensubstitution auch im Alter das physische und psychische Wohlbefinden verbessert [Bagatell et al. J. Clin. Endocrin. Metab. 79: 561 - 567 (1994); Tenover, J.S. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 23: 878 - 892 (1994)].

Jedoch wird die Androgensubstitution bei älteren Männern mit erniedrigten Serum-Testosteron-Spiegeln der unterschiedlichsten Ursachen ge-



genwärtig noch kontrovers diskutiert und immer das erhöhte Risiko von Erkrankungen der Prostata durch Überstimulierung in den Vordergrund gestellt.

5 Von einer Androgen - Replacement-Therapie des älteren oder frühzeitig gealterten Mannes in Analogie zur postmenopausalen Hormonsubstitution der Frau wird daher gewarnt [Rolf, C. und E. Nieschlag: Seneszenz In E. Nieschlag und H.M. Behre (Hrsg.): Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer 1996; Jackson, J.A. et al. Arch. Intern. Med. 149: 2365 - 2366(1989); Jockenhövel, F. Androgensubstitution des älteren Mannes. In: Allolio und Schulte (Hrsg): Praktische Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, München S. 10 416 -419 (1996)].

Auch Holmäng, S. et al. Prostate 23, 99-106 (1996) konnten z.B. nach 8-monatiger Therapie von 23 Männern im Alter von 40 - 65 Jahren mit 15 Testosteronundecanoat (160 mg / Tag) eine Größenzunahme der Prostata um 12 % feststellen.

In Studien zur männlichen Kontrazeption mit Testosteronenanthat wurde an jungen Männern unter exogener Testosteronapplikation mittels transrektaler Ultraschalluntersuchungen eine Vergrößerung der Prostata gefunden [Wu, C. W. et al. Fertility and Sterility 65, 626 - 636 (1996); 20 Wallace, E.M. et al. Int. J. Androl. 16: 35 - 40 (1993)].

Die Patentschrift DE 196 10 645 A1 beschreibt die Verwendung von Dehydroepiandrosteron in Kombination mit Aromatasehemmern zur Behandlung eines relativen und absoluten Androgenmangels beim Mann (Hypoandrogenismus). Aromatasehemmer im Sinne dieser Patentschrift sind 25 alle diejenigen Verbindungen, die die Bildung von Estrogenen aus deren metabolischen Vorstufen ( hier DHEA) durch Hemmung des Enzyms Aromatase (Hemmung der Biosynthese) verhindern.

30 Eine Androgentherapie mit gleichzeitigem Schutz der Prostata ist jedoch nicht aufgezeigt.

Die Patentschrift WO 97/ 29735 beansprucht Androgene, Antiandrogene, Estrogene oder Antiestrogene enthaltende transdermale Systeme, einzeln oder in Kombination, zur Androgentherapie bei Defizit des 35

Testosteron-Spiegels beim hypogonadalen Mann, zur Hormonsubstitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen und zur hormonellen Kontrazeption beim Mann und bei der Frau.

5 Auch hier ist eine Androgentherapie mit gleichzeitigem Schutz der Prostata nicht ableitbar.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es , geeignete Kombinationspräparate zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitigem Schutz der Prostata zu definieren und dabei die oben genannten Nachteile und Wirkungen zu vermeiden.

Die Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1 zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gelöst.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Androgen eine der Substanzen Testosteron, Testosteronundecanoat, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteronpropionat, Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat, Testosteroncypionat oder Androstendion

und das synthetische Androgen eine der Substanzen 17-Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Danazol, Mesterolone, Nandrolon-decanoat, Nandrolonphenylpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanozolol ist.

Es erweist sich als vorteilhaft, daß die Dosierung des Androgens , beispielsweise von Testosteronundecanoat 250 bis 1500 mg i.m. alle 4 bis 14 Wochen beträgt.

30 Besonders vorteilhaft ist dabei die Gabe von 1000 mg alle 9 bis 10 Wochen an Testosteronundecanoat.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Kombinationspräparate ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß die Gestagenkomponente eine der Substanzen Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel oder

Progesteron, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Dydrogesteron, Trimegeston oder Nomegestrol ist.

- 5 Vorteilhaft ist dabei, daß die Dosierung des Gestagens 20 µg bis 20 mg beträgt.

Die Antigestagen-Komponente ist vorzugsweise

- 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 912);
- 10 4-[-17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxo-estra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(ethylthio)carbonyl]}-oxim (J 1042);
- 4-[9α,10α-Epoxy-17β-hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxo-estr-4-en-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 1116);
- 15 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 867);
- 4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(N-ethyl)-carbonyl]}-oxim (J 956);
- 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486 - Mifepriston);
- 20 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl-13α-methyl-gona-4,9-dien-3-on (ZK 98299 - Onapriston);
- 11β-(4-Acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on (ZK 112993);
- 25 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4,9-dien-3-on (ZK 98 734 - Lilopriston);
- 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4-en-3-on (ZK 137 316);
- 30 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-6β-methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 710);
- 11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-7β-methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 806);

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-(3'E)-ethyliden-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 33 628).

Die Antiestrogen-Komponente ist vorzugsweise Tamoxifene, Raloxifen.  
5 Panomifen, Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen.

Die GnRH-Analoga-Komponente ist vorzugsweise Buserelin, Goserelin, Nafarelin, Triptorelin oder Deslorelin, Leuprolid bzw. Leuprolidacetat.

10 Die Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente ist vorzugsweise Finasteride, Epristeride, Permixon, Turosteride.

Die  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker-Komponente ist vorzugsweise Tolazolin, Phentolamin, Phenoxybenzamin, Alfuzosin, Prazosin.

15 Die Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente ist vorzugsweise Amrinon, Milrinon, Trepidil, Papaverin, Vesnarinon oder Sildenafil.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung der Kombinationen in unterschiedlichen Zubereitungs- bzw. Applikationsformen gelöst.  
20

Die pharmazeutischen Zubereitungsformen können die Kombinationen als einheitliche Form darstellen oder auch zwei getrennte Formulierungen beinhalten. Dabei können es sich um Peroralia, z.B. Tabletten, Kapseln und Dragees, um perkutane Zubereitungsformen, z.B. Transdermale  
25 Therapeutische Systeme (TTS) oder Gele, Sprays oder Salben, um intranasale Zubereitungsformen wie Nasenspray oder Nasentropfen, rektale Zubereitungsformen wie Suppositorien und um Parenteralia, z.B.: Implantate, Presslinge und Ampullen handeln.

30 Die Zubereitungsformen werden in an sich bekannter Weise unter Verwendung üblicher Hilfs- und Trägerstoffe hergestellt, wie beispielsweise im „Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Hack Pub. co., N. Y., USA“ beschrieben sind.

35

Es wurde eine pharmazeutische Kombinationen zum Ausgleich eines absoluten und relativen Testosteron-Defizits beim Mann mit gleichzeitiger Prophylaxe der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gefunden.

- 5 Im Vergleich zur erfindungsgemäßen Kombination kann jeder Wirkstoff alleine das gewünschte Ziel nicht in diesem Maße und nur unter signifikanten Nebenwirkungen erreichen.

10 Mit den erfindungsgemäßen Kombinationen wird die durch die Gabe der Androgene hervorgerufene DHT-Stimulierung bzw. Überstimulierung in der Prostata durch die aufgezeigten Komponenten, wie Gestagene, Antigestagene, Antiöstrogene, GnRH-Analoga, Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer,  $\alpha$ -Andreno-Rezeptorblocker oder Phosphodiesterase-Hemmer ausgeglichen.

- 15 Es wurde am Beispiel der Hemmung der Androgen-abhängigen Zellproliferation in LNCaP Prostatazellen der biologische Wirkmechanismus der Kombination 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-estra-4,9,11-trien-3-on (R 1881) + das 17 $\alpha$ -Cyano- methyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on (DIENOGEST = DNG) geprüft.

20 Hierzu wurde die menschliche Prostatakarzinomzelle LNCaP unter Routinebedingungen in Dulbecco's modifiziertem Eagle medium (DMEM) unter Zusatz von 10% FCS (Fetal calf serum) kultiviert.

Die Zellen wurden dann 2 bis 6 Passagen mit DMEM und 10 % DCC-FCS (steroid depleted FCS) gezüchtet, bevor sie im Wachstumsassay mit 5 %  
25 DCC-FCS eingesetzt wurden.

Für den Versuch wurden die Zellen in 24-well Platten ausgesät (10 000 Zellen/well und ml).

Nach 24 Stunden wurden die in Ethanol gelösten Steroide in frischem  
30 Versuchsmedium (Endkonzentration an Ethanol 0,1 %) dazugegeben und die Zellen wurden 7 Tage bei 37° (5 % CO<sub>2</sub>) inkubiert. Die Zellzahl wurde nach dieser Zeit in einem Zellzähl- und Analysensystem (CASY, Schärfe System GmbH) bestimmt.

Aus der Abbildung 1 ist ersichtlich, daß das sehr starke Androgen 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-estra-4,9,11-trien-3-on (R1881) ein Zellwachstum induziert. In Abhängigkeit von der Dosis der zweiten Komponente - hier das Gestagen DNG - wird jedoch die Androgen-abhängige Zellproliferation der Prostata-Karzinom-Zelllinie gehemmt. Die Dienogest-Wirkung ist vornehmlich peripher an den Geschlechtsorgane (Oettel, M. et al.: Der Einfluß einer Ethinylestradiol-Dienogest-Kombination auf die Serum-Androgen-Konzentrationen, Zentralblatt Gynäkol 119, 597-606, 1997).

10

15

20

25

30

35

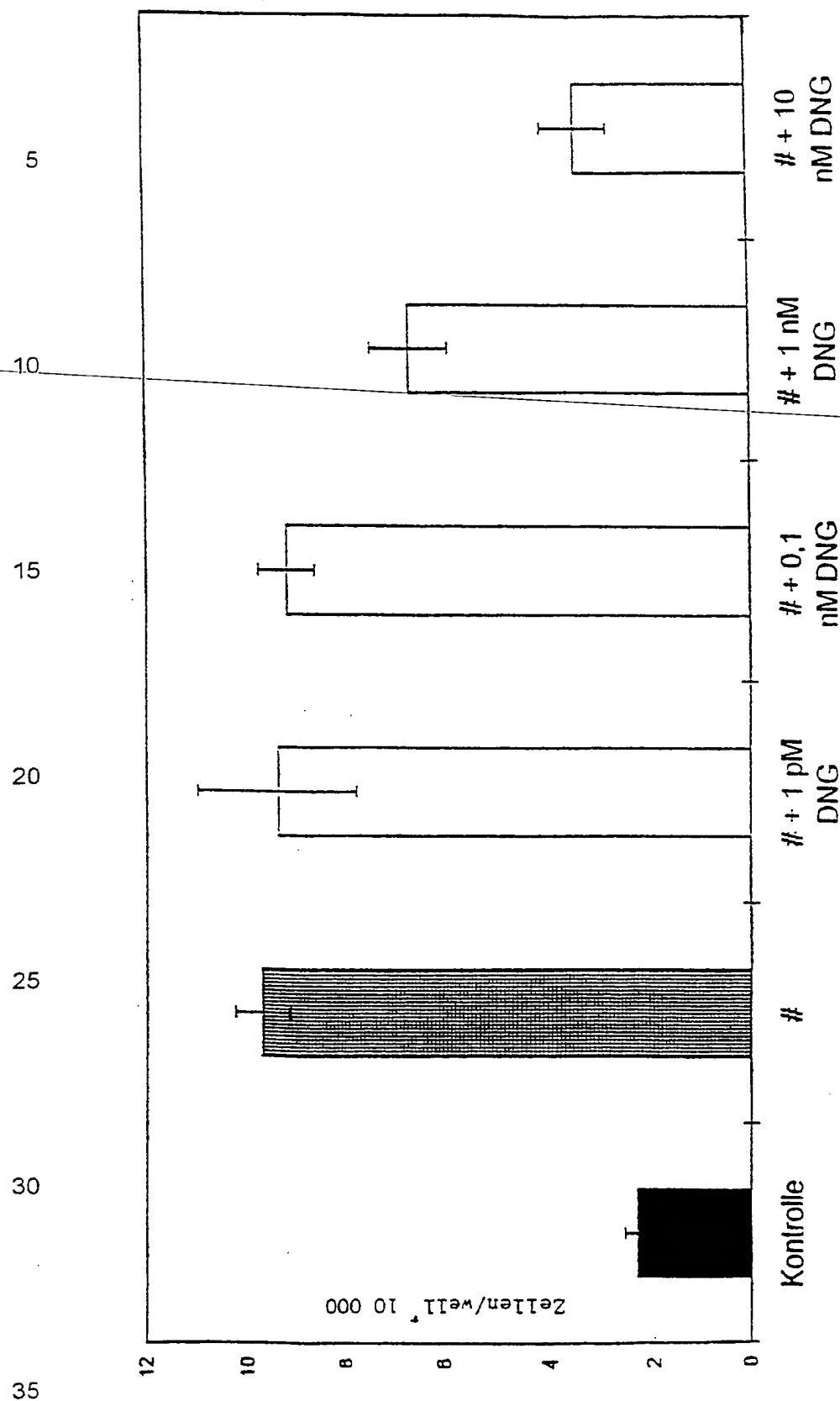


Abbildung 1 - Hemmung der Androgen-abhängigen Zellproliferation in LNCaP Prostatazellen (# = 0,1 nM R1881, n=4, V18)

Ferner wurde die Hemmung eines durch Androgene induzierten Prostatawachstums, welches mit einer erfindungsgemäßen Kombination behandelt wurde, im Tierexperiment untersucht.

- 5 Hierzu wurden 5 männliche NMRI Mäuse von MØllegaard Breeding Centre Deutschland GmbH, Schönwalde im Gewicht von 28-30 g kastriert. Zwei Wochen nach der Kastration wurde den Kontrolltieren Testosteronpropionat (TP) allein - 0,1 mg/Tier verabreicht. Ebenfalls zwei Wochen nach Kastration wurden die Versuchstiere eine
- 10 Woche täglich mit Testosteronpropionat (TP) 0,1 mg/Tier/Tag s.c. und gleichzeitig mit folgenden Gestagenen und folgenden Dosierungen oral behandelt:
- Cyproteronacetat (CPA) in den Dosierungen von 0,1; 0,3; 1; 3 mg/Tier/Tag
- 15 Dienogest (DNG) in den Dosierungen von 0,3; 1; 3; 10 mg/Tier/Tag, Chlormadinonacetat (CMA) in den Dosierungen 0,3; 1; 3; 10 mg/Tier/Tag.
- Am Versuchsende wurden die Prostatagewichte der Mäuse ermittelt und die Versuchsgruppen verglichen.
- 20
- In Tabelle 1 sind die ermittelten Prostatagewichte der behandelten Mäuse während des Versuchsverlaufes aufgezeigt.



**Prostatagewichte von kastrierten Mäusen in mg (Mittelwert  $\pm$  S.D.) nach kombinierter Testosteron/Gestagen - Behandlung (n = 5 Tiere / Gruppe)**

<b>Gestagen-Dosierung ./. Gruppierungen</b>		<b>0,1 (mg/Tier/ Tag)</b>	<b>0,3 (mg/Tier/ Tag)</b>	<b>1,0 (mg/Tier/T ag)</b>	<b>3,0 (mg/Tier/ Tag)</b>	<b>10,0 (mg/Tier/ Tag)</b>
<b>intakte Kontrolle</b>	3,0 $\pm$ 0,8					
<b>kastrierte Kontrolle</b>	1,7 $\pm$ 0,7					
<b>TP Kontrolle</b>	4,4 $\pm$ 0,7					
<b>TP + CPA</b>		2,7 $\pm$ 1,2*	3,3 $\pm$ 1,3	2,2 $\pm$ 1,1*	2,3 $\pm$ 0,8*	2,7 $\pm$ 0,7*
<b>TP + DNG</b>			2,7 $\pm$ 0,7*	3,4 $\pm$ 0,5*	3,1 $\pm$ 0,7*	2,4 $\pm$ 0,9*
<b>TP + CMA</b>			3,0 $\pm$ 1,0*	3,3 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,1*	2,5 $\pm$ 0,4*

\* signifikant  $p \geq 0.05$  (Substanzgruppe vs. TP)

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die gewählte reine Testosterondosis -  
 5 0,1 mg/Tier/Tag eine deutliche Zunahme des Prostatagewichtes gegen-  
 über den kastrierten und den intakten Kontrolltieren verursacht. Die  
 Kombination Androgen/ Gestagen vermindert die Androgen-bedingte Zu-  
 nahme des Prostatagewichtes - abhängig von der Dosierung des Gesta-  
 gens - bis in den Bereich der Prostatagewichte von intakten Ver-  
 10 gleichstieren.

Damit ist nachweislich der Ausgleich des relativen Testosteron-Defizits  
 und der gleichzeitige Schutz der Prostata gewährleistet.

Mit den erfindungsgemäßen Kombinationen werden Arzneimittel zur Verfügung gestellt, welche ein relatives Testosteron-Defizit beim Mann ausgleichen und gleichzeitig die Prostata schützen.

**Patentanspruch**

1. Verwendung von Kombinationspräparaten, enthaltend
- 5       - ein natürliches oder synthetisches Androgen
- und eine Komponente aus der Gruppe der Gestagene, der Antigestagene, der Antiestrogene, der GnRH-Analoga, der Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, der  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker oder der Phosphodiesterase-Hemmer
- 10       zum Ausgleich eines absoluten oder relativen Testosteron-Defizits mit gleichzeitiger Prophylaxe für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) bzw. eines Prostata-Karzinoms.
- 
- 15   2. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die natürliche Androgenkomponente Testosteron, Testosteron Testosteronundecanoat, Dehydroepiandrosteron,
- 20       Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteronpropionat, Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat, Testosteroncypionat oder Androstendion ist.
- 25   3. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die synthetische Androgenkomponente 17-Methyltestosteron, Fluoxymesteron, Danazol, Mesterolone, Nandrolondecanoat, Nandrolonphenylpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanazolol ist.
- 30   4. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- die Gestagenkomponente Dienogest, Levonorgestrel, Gestoden, Desogestrel, Norgestimat, Norethisteron, Norethisteronacetat, Levonorgestrel oder Progesteron,
- 35       Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Dydrogesteron, Trimegeston oder Nomegestrol ist.

5. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 die Antigestagenkomponente
- 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 912);
- 4-[-17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)-3-oxo-estra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-{O-[(ethylthio)carbonyl]}-oxim (J 1042);
- 10 4-[9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)-3-oxo-estr-4-en-11 $\beta$ -yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim (J 1116);
- 4-[17 $\beta$ -Methoxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-oxim (J 867);
- 4-[17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)-3oxoestra-4,9-dien-11 $\beta$ -yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(N-ethyl)-carbonyl]}-oxim (J 956);
- 15 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486 - Mifepriston);
- 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-gona-4,9-dien-3-on (ZK 98299 - Onapriston);
- 20 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-estra-4,9-dien-3-on (ZK 112993);
- 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4,9-dien-3-on (ZK 98 734 - Lilopriston);
- 25 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-estra-4-en-3-on (ZK 137 316);
- 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-6 $\beta$ -methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 710);
- 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-7 $\beta$ -methyl-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 31 806);
- 30 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-(3'E)-ethyliden-4',5'dihydrospiro-[estra-4,9-dien-17, 2'(3'H)-furan]-3-on (ORG 33 628) ist.

6. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Antiestrogen-Komponente Tamoxifene, Raloxifen, Panomifen,  
Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen ist.
7. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die GnRH-Analoga-Komponente Buserelin, Goserelin, Nafarelin,  
Triptorelin oder Deslorelin, Leuprolid bzw. Leuprolidacetat ist.
8. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
~~dadurch gekennzeichnet, daß~~  
die Antiestrogen-Komponente Tamoxifene, Raloxifen, Panomifen,  
Toremifen, Iproxifene oder Idoxifen ist.
9. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Testosteron-5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer-Komponente  
Finasteride, Epristeride, Permixon, Turosteride ist.
10. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die  $\alpha$ -Andrenorezeptorblocker-Komponente Tolazolin,  
Phentolamin, Phenoxybenzamin, Alfuzosin, Prazosin ist.
11. Verwendung von Kombinationspräparaten nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Phosphodiesterase-Hemmer-Komponente Amrinon, Milrinon,  
Trepidil, Papaverin, Vesnarinon oder Sildenafil.

12. Verwendung eines Kombinationspräparates nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 es in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Nasentropfen, Implantaten, Presslingen oder bioabbaubaren Mikrosphären verwendet wird.

10

15